

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : **60-204784**
 (43) Date of publication of application : **16.10.1985**

(51) Int.CI.

C07D401/12
 A61K 31/495
 A61K 31/505
 C07D403/12
 C07D417/12
 // C07D491/18
 (C07D401/12
 C07D207:00
 C07D213:00)
 (C07D401/12
 C07D209:00
 C07D213:00)
 (C07D403/12
 C07D209:00
 C07D239:00)
 (C07D417/12
 C07D209:00
 C07D277:00)

(21) Application number : **59-059328**
 (22) Date of filing : **29.03.1984**

(71) Applicant : **EISAI CO LTD**
 (72) Inventor : **SODA SHIGERU**
MIYAKE KAZUTOSHI
WAKABAYASHI TSUNEO
KAWASHIMA HIDETOSHI
USU KAZUYASU
KAWADA TSUTOMU
NAGAOKA JUNSAKU
NAGAOKA NAOKO

(54) CARBOXYLIC ACID IMIDE DERIVATIVE

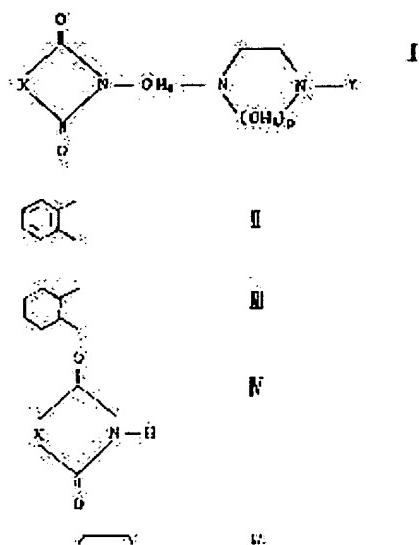
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (X is group of formula II, formula III, etc.; Y is substituted or unsubstituted pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, etc.; p is 2W3) and its acid addition salt.

EXAMPLE: N[4-(2-pyridyl)-1-piperazinylmethyl] succinimide.

USE: Remedy for diabetes for oral or parenteral administration. Dose; 100W 1,000mg, preferably 250W500mg daily.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared by the Mannich reaction of the imide compound of formula IV with the piperazine or homopiperazine compound of formula V in the presence of formalin in a solvent (e.g. ethanol).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

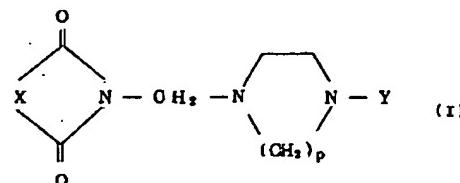
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

更に詳しくは、一般式



で示される基、式 で示される基、式 で示される基

で示される基、式 で示される基、式 で示される基

で示される基、式 で示される基、式 で示される基

で示される基、式 で示される基または式

で示される基を意味する。

Yは置換若しくは置換されないピリジル基、ピリミジル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基またはアリール基を意味する。pは2または3を意味する。]で表わされるカルボン酸イミド誘導体またはその酸付加塩を有効成分とする糖尿病治療剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、医薬品として優れた作用を有する新規なカルボン酸イミド誘導体に関する。

で示される基を意味する。

Yは置換若しくは置換されないピリジル基、ピリミジル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基またはアリール基を意味する。pは2または3を意味する。]で表わされるカルボン酸イミド誘導体およびその酸付加塩；およびその製造方法；ならびにそれを含有する医薬に関する。

上記一般式(I)におけるXの定義において例えば

式 で示される基、式 で示される基、

式 で示される基、式 で示される基、

式 で示される基、式 で示される基、

および で示される基の場合には、これら

らの基が化学構造上立体異性体を有し、それぞれ

エキソ型(exo)、エンド型(endo)、シス型およびトランス型が存在するものもあるが、本発明においては、そのいずれをも含むものである。

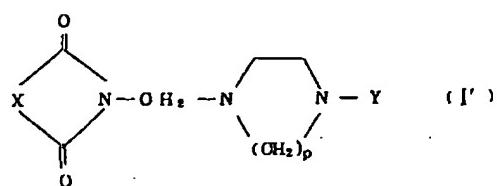
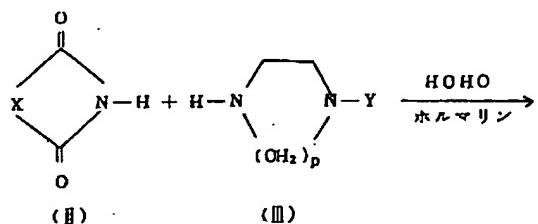
また本発明化合物(I)は、葉理的に許容される無機酸または有機酸と反応させて容易に酸付加塩とすることができます。かかる無機酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などを、また有機酸としては例えばマレイン酸、フマル酸、コハク酸、酢酸、マロン酸、クエン酸、安息香酸などをあげることができる。

本発明によつて提供されるカルボン酸イミド誘導体は、いすれも文献未収載の新規化合物であるが、本発明者等はこれらの化合物が意外にも血糖降下作用を有し、糖尿病治療薬として有用であることを見い出し、本発明を完成したものである。すなわち、本発明によつて提供されるカルボン酸イミド誘導体は、従来汎用されているスルフオニル尿素剤(SU剤)、ピグアナイド剤(BG剤)などと著しく構造を異なるものである。

本発明化合物(I)は、種々の方法によつて製造す

ることが可能であるが、その中で通常用いられる方法の一例を示せば次のとおりである。

(製法)



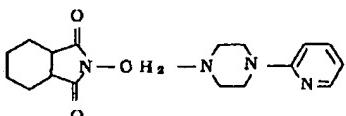
(X, Yおよびpは前記の意味を有する)

すなわち、(II)で表わされるイミド体と、(III)で表わされるビペラジンまたはホモビペラジン体をホルマリンの存在下、例えばエチルアルコールなどの溶媒中でマンニッヒ(Mannich)反応に附し、

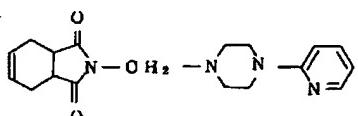
分率を耐糖能改善率として記載したものである。

被検化合物

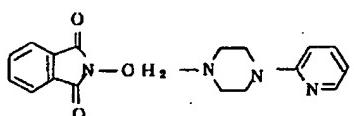
化合物A:



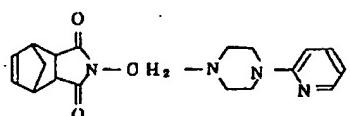
化合物B:



化合物C:



化合物D:



目的物質を得ることが可能である。

次に、本発明の効果を説明するため、本発明化合物の血糖降下作用についての実験例をあげる。

実験例

耐糖能改善作用

恒温動物室(22~24°C)で1週間以上予備飼育したS.D系雄性ラット(体重300~350g)にストレプトゾトシン(STZ)を20mg/kg静注し作製したSTZ軽症糖尿病ラット*1を被検動物として用い、これに次に列記する化合物を5%アラビアゴム懸濁液として経口投与し、1時間後にグルコース3g/kgを腹腔内投与した後、尾静脈から経時的に採血し、血糖をアンスロン法[Ui.M.,Am.J.Physiol. 209, 353-358 (1965)]で測定した。対照は、STZ軽症糖尿病ラットに5%アラビアゴム懸濁液のみを投与した。その結果を表1に示すが、表1の耐糖能改善率(%)の欄の数値は、グルコース投与後1, 2, 3時間の対照群の血糖値をそれぞれ100%とし、対照群に対する被検体投与群の百

表1 耐糖能試験

検体	動物数	用量 (mg/kg)	グルコース負荷量 (g/kg)	耐糖能改善率 *2 (%)		
				1時間後	2時間後	3時間後
化合物A	4	1.0	3	36	50	48
化合物B	4	1.0	3	17	42	39
化合物C	4	1.0	3	26	44	51
化合物D	4	1.0	3	15	27	18

*1 STZ軽症糖尿病ラットとは、15週令の雄性S.D系ラットに1mMクエン酸緩衝液(pH 4.5)を含む生理食塩水にストレプトゾトシンを溶解し、足背皮膚静脈より20mg/kg投与する。この動物は、飼食時血糖値は100~130mg/dlであるが、グルコース負荷後は明らかに耐糖能が低下しており、軽症の糖尿病状態を示すものである。

*2 耐糖能改善率とは、グルコース負荷後の検体非投与コントロール群の各ポイント(グルコース負荷1, 2, 3時間後)における血糖

値を100%とし、それに対する被検体投与群の血糖低下百分率を示す。

表1から本発明化合物が、優れた耐糖能を有していることが明瞭であり、したがつて糖尿病治療薬として有用であることがわかる。

本発明の化合物を糖尿病治療薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与（筋肉内、皮下、静脈内、坐薬等）により投与される。投与量は、症状により異なるが、通常成人1日あたり100～1,000mg、好ましくは250～500mgである。

本発明の化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、注射剤、坐薬等の剤型とする。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、嗜味嗜臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形薬としては、例えば乳糖、コーンスター、

白糖、ブドウ糖、ソルビト、結晶セルロースなどが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニールエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シエラツク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、脱酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、特殊香料としては、ココア末、ハツカ脑、芳香酸、ハツカ油、電脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には被衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろんさしつかえない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤などを添

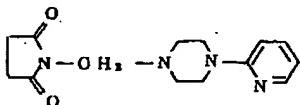
加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

次に本発明の代表的な実施例を掲げるが、本発明がこれらのみに限定されることないことはいうまでもない。

実施例1

N - { 4 - (2 - ピリジル) - 1 - ビペラジニルメチル } サクシミド

コハク酸イミド25g(0.025M)と、2-ピリジルビペラジン4.1g(0.025M)を、エチルアルコール30mlに溶解し、搅拌下、この溶液中に、37%ホルマリン21g(0.025M)を滴加し、3時間加熱還流をおこなう。反応が完了した後冷却すると、標題化合物が晶出する。粗結晶5.95gを酢酸エチル35mlにより再結晶し、無色塊状晶として、次の構造式を有する標題化合物3.5g(収率86.8%)を得た。



・融点(℃) : 148.0 ~ 150.0

・元素分析値 : C₁₆H₁₄N₆O₂として

	O	H	N
理論値(%)	61.28	6.62	20.42
実測値(%)	61.48	6.86	19.91

実施例2～5

実施例1の方法に準じて、次の表2に示す化合物を得た。

表 2 R—CH₂—N—C₆H₄—N=

実施例	R	融点(℃)	收率(%)	再結晶 溶媒	分子式			元素分析値: 上段: 理論値 下段: 実測値	
					C%	H%	N%	C%	H%
2		108.5 ~ 110.0	42.8	エチル 酢酸	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	6.581 6.562 6.55	7.38 7.35 7.30	1.706 1.697 1.695	
3		145.0 ~ 147.0	6.1	酢酸 エチル	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	6.622 6.632 6.630	6.81 6.95 6.95	1.716 1.705 1.705	
4		159.0 ~ 161.0	8.10	酢酸 エチル	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	6.702 6.719 6.719	7.12 7.26 7.26	1.646 1.655 1.655	
5		157.5 ~ 159.5	8.79	メタノール	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	6.705 6.739 6.739	5.63 5.63 5.63	1.738 1.752 1.752	

・融点(℃) : 106.0 ~ 108.0

・元素分析値 : C₁₇H₂₁N₃O₃ として

	O	H	N
理論値	6.197	7.05	21.26
実測値	6.201	6.95	21.18

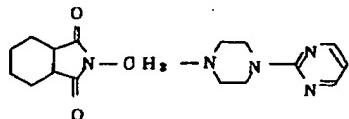
実施例 7 ~ 10

実施例 6 に記載した方法に準じて、次の表 3 に示す化合物を得た。

実施例 6

N—{4—(2—ピリミジル)—1—ピペラジニルメチル}—1,2—シクロヘキサンジカルボキシイミド

1,2—シクロヘキサンジカルボキシイミド 5.6 g (0.0365モル)、1—(2—ピリミジル)ピペラジン 6.0 g (0.0365モル)、および 35% ホルマリン 3.1 g (0.0365モル) をエチルアルコール 50 mL 中に仕込み、8時間攪拌下、反応をおこなう。反応終了後、溶媒を留去して得られる黄色油状物をイソプロパノールに溶解し、冷却する。析出した結晶を汎取する。イソプロパノールにより再結晶をおこない、無色小針状晶の下記の構造を有する標題化合物 6.0 g (収率 49.9%)を得た。

表 3 A—CH₂—N—D

実施例	A	D	融点(℃)	收率(%)	分子式	元素分析値: 上段: 理論値 下段: 実測値		
						C%	H%	N%
7		107.0 ~ 110.0	7.20	73.1	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	5.746 5.760	6.64 6.62	1.605 1.668
8		118.0 ~ 119.0	6.22	6.22	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	6.247 6.233	6.30 6.17	1.457 1.448
9		105.0 ~ 107.0	4.79	4.79	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	6.347 6.375	4.80 4.55	1.481 1.513
10		67.99 67.99	6.50	6.50	C ₁₉ H ₂₂ N ₃ O ₃	6.742 6.739	6.56 6.50	1.655 1.695

第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 417/12	7431-4C	
// C 07 D 491/18	8115-4C	
(C 07 D 401/12	7431-4C	
207:00	7242-4C	
213:00)	7138-4C	
(C 07 D 401/12	7431-4C	
209:00	7306-4C	
213:00)	7138-4C	
(C 07 D 403/12	7431-4C	
209:00	7306-4C	
239:00)	7166-4C	
(C 07 D 417/12	7431-4C	
209:00	7306-4C	
277:00)	7330-4C	

手 案 稼 正 曲

昭和 59 年 4 月 19 日

特許庁長官 茂 杉 和 夫

事件の表示 昭和 59 年 特許 第 59328 号

説明の名称 カルボン酸イミド誘導体

補正をする者 事件との関係 特許出願人

名 称 (021) エーザイ 株式会社

代 理 人

住 所 東京都港区西新橋 1 丁目 18 番 6 号 旗宝ビル

氏 名 弁理士 (6228) 高木 六

住 所 東京都港区西新橋 1 丁目 18 番 6 号 旗宝ビル

氏 名 弁理士 (63363) 高木 文

補正命令の日付 昭和 59 年 4 月 19 日

(登録日 昭和 59 年 4 月 19 日) 自然補正

補正の対象 明細書

59. 4. 19



補正の内容

アザイ 液体正味明細書(内容を変更なし)を別紙
のヒカリ提出します。